

Revista Brasileira de Nutrição Esportiva

ISSN 1981-9927 *versão eletrônica*

Periódico do Instituto Brasileiro de Pesquisa e Ensino em Fisiologia do Exercício

www.ibpex.com.br / www.rbne.com.br

ÁCIDO LINOLÉICO CONJUGADO AFETA COMPOSIÇÃO CORPORAL, METABOLISMO E EXPRESSÃO GÊNICA

Alcione Fátima Assmann^{1,2}, Julia Muniz Madaleno^{1,3}, Rafaela Liberali¹, Francisco Navarro¹

RESUMO

Realizou-se uma revisão sistemática, sem restrição de data, sobre a origem, consumo, efeitos e possíveis mecanismos de ação do ácido linoléico conjugado (CLA) na composição corporal, no metabolismo de lipídeos e de glicose e nutrigenômica. O objetivo do estudo foi avaliar o possível efeito do CLA na composição corporal e seus possíveis mecanismos de ação fisiológicos. Sabe-se e o CLA está presente em alimentos fontes de gorduras de animais ruminantes e que há grande interesse na comercialização como suplemento. Estudos indicam benefícios do ácido linoléico conjugado a saúde, como sendo potencializador da mineralização óssea, modulação do sistema imune, redução do risco cardiovascular e de alguns tipos de câncer. Por outro lado, estudos advertem para a falta de estudos comprovando total segurança na utilização. Observa-se que o CLA pode ser capaz de alterar a composição corporal, porém os mecanismos fisiológicos pelos quais isto acontece parecem ainda não estar bem esclarecidos e, além disso, ainda não há um consenso na utilização, sendo que variáveis sobre a população estudada e delineamento do trabalho podem influenciar nos resultados da ação do CLA. Estudos atuais levam a crer que a modulação gênica possa influenciar nos efeitos fisiológicos do metabolismo e na composição corporal no uso do ácido linoléico.

Palavras-chave: ácido linoléico, composição corporal, metabolismo, nutrigenômica, mecanismos de ação.

1 – Programa de Pós Graduação Lato Sensu da Universidade Gama Filho em Bases Nutricionais da Atividade Física – Nutrição Esportiva

2 – Graduada em Nutrição pela Universidade Regional do Noroeste do Rio Grande do Sul (UNIJUÍ).

3 - Graduada em Nutrição pela Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul (PUCRS)

ABSTRACT

Conjugated linoleic acid affects body composition, metabolism and gene expression

There was a systematic review, without date restriction about the origin, use, effects and possible mechanisms of action of conjugated linoleic acid (CLA) on body composition in the metabolism of lipids and glucose, and nutrigenomics. The objective was evaluate the possible effect of CLA on body composition and their possible physiological mechanisms of action. It is known that CLA is present in food sources of fats of ruminant animals and there is great interest in marketing as a supplement. Studies show benefits of conjugated linoleic acid in health, as the enhanced bone mineralization, modulation of the immune system, reduction of cardiovascular risk and some types of cancer. In the other hand, studies warn for lack of results showing the safety in use. It is observed that the CLA may be able to change body composition, but the physiological mechanisms by which this happens is not seem clear, and furthermore, there is still no consensus on the use, variables on the population studied and design work can influence the results of action of CLA. Current studies suggests that the modulation in the gene may influence the physiological effects of metabolism and body composition in the use of the linoleic acid.

Key words: linoleic acid, body composition, metabolism, nutrigenomics, mechanisms of action.

Endereço para correspondência:

alcionefatima@yahoo.com.br

juliamadaleno@gmail.com

INTRODUÇÃO

A incidência de obesidade na população brasileira tem crescido de forma preocupante nos últimos anos (Monteiro e Conde, 1999). O excesso de peso está relacionado com o surgimento de doenças crônicas como diabetes tipo 2, hipertensão arterial, doenças cardiovasculares. Por este motivo, determinar estratégias para o tratamento e a prevenção da obesidade tem sido considerado um enorme desafio para os profissionais da área de saúde.

Diante desta realidade percebe-se um aumento pela busca por produtos como dietas rápidas e eficazes e/ou suplementos alimentares que possam auxiliar na perda de peso (Mourão e colaboradores, 2005; Gaze e colaboradores, 2007). Ultimamente o ácido linoléico conjugado (CLA) tem sido reportado por seus efeitos na massa corporal gorda (Park e colaboradores, 1997; Delany e colaboradores, 1999).

Ácido linoléico conjugado (18:2 n-6) é uma mistura de isômeros em que as duplas ligações são conjugadas em vez de existirem na configuração interrompida metilênica típica. Este ácido graxo pode ser produzido no rúmen de animais pelo processo de fermentação, pela bactéria *Butyrovibrio fibrisolvens* ou pode ser sintetizado a partir da dessaturação ácido 11-trans octadecanóico pela enzima da $\alpha 9$ -dessaturase. Vários diferentes isômeros do CLA já foram descritos por estarem naturalmente presentes nos alimentos, sendo o 9-cis, 11-trans o isômero encontrado em maiores concentrações. Este isômero, assim como o 10-trans, 12-cis é conhecido por apresentar função biológica definida. Enquanto que o 9-cis, 11-trans aparece incorporado à membrana plasmática, o isômero 10-trans, 12-cis parece estar relacionado ao metabolismo energético (Pariza, Park e Cook, 2001). Alimentos como carne de gado, laticínios, entre outras fontes de gordura de animais ruminantes, apresentam altas concentrações de CLA (Mourão e colaboradores, 2005).

A suplementação oral de ácido linoléico conjugado tem sido alvo de pesquisas em diversas populações, sobretudo naquelas com excesso de peso. Os trabalhos nesta área buscam avaliar o efeito deste composto na composição corporal (Gaze e colaboradores, 2007; Botelho e colaboradores, 2005). Também tem sido investigada a ação do CLA

em diversas áreas da saúde, principalmente no que diz respeito ao controle das doenças crônicas não transmissíveis (Santos-Zago, Botelho e Oliveira, 2008). Sendo assim, há uma enorme busca no sentido de avaliar os efeitos favoráveis do consumo de CLA, como alterações na composição corporal, redução da aterosclerose, prevenção e tratamento do diabetes mellitus tipo 2, potencialização da mineralização óssea, modulação do sistema imune e efeito antitrombogênico e prevenção do câncer (Chouinard, Bauman, e Baumgard, 1999).

Os mecanismos de ação responsáveis pelos efeitos do CLA no metabolismo e composição corporal têm sido estudados. As pesquisas desenvolvidas até o momento sugerem os seguintes mecanismos: diminuição da proliferação e diferenciação de pré-adipócitos, diminuição da esterificação de ácidos graxos em triacilgliceróis, aumento do gasto energético, aumento da lipólise, alteração da atividade das enzimas carnitina palmitoiltransferase (CPT) e lipase lipoprotéica (LPL) e da concentração do hormônio leptina (LEP), entre outros (Wang e Jones, 2004).

Recentes investigações, ainda elementares, sobre os mecanismos moleculares de ação do CLA sobre fatores de transcrição e sobre consequente modulação da expressão gênica induzida por compostos presentes na alimentação humana, reforçam o conceito da nutrigenômica, o que poderia explicar os efeitos fisiológicos do ácido linoléico (Santos-Zago, Botelho e Oliveira, 2008).

Sendo assim, o objetivo deste trabalho foi avaliar através de uma pesquisa bibliográfica, os dados disponíveis na literatura sobre as propriedades fisiológicas do CLA relacionadas com a alteração da composição corporal e a saúde e esclarecer sobre os mecanismos responsáveis pelos efeitos do CLA na composição corporal no metabolismo de glicose e lipídeos.

MATERIAIS E MÉTODOS

Este artigo é um estudo exploratório analítico do tipo revisão bibliográfica com base em 7 estudos nacionais e 83 internacionais, sem restrição de data, que abordam o CLA relacionado ao metabolismo, nutrigenômica e composição corporal. Foram utilizados artigos científicos de revisão, pesquisas de campo e

dissertação. Para estabelecer os aspectos históricos do tema em questão, foram incluídos ensaios in vivo, realizados com animais e de humanos, e ensaios in vitro, realizados com cultura de células de animais e humanos, independentemente dos resultados terem sido positivos ou negativos.

Para a pesquisa foram utilizados os seguintes termos e palavras chaves nos idiomas inglês, espanhol e português: ácido linoléico conjugado, composição corporal, metabolismo, nutrigenômica, CLA e metabolismo, CLA e nutrigenômica, (*"conjugated linoleic acid"*, *"body composition"*, *"CLA and metabolism"*, *"CLA and nutrigenomics"*). As bases de dados utilizadas foram Medline, PubMed, SciELO, LILACS, CAPES, HIGHWIRE PRESS.

Os critérios de inclusão utilizados para coleta dos artigos foi de estudos que tivessem como objetivo averiguar a origem e consumo de CLA e seus efeitos fisiológicos e na composição corporal, sem limites de anos de publicação.

ORIGEM E SÍNTESE DO CLA

O ácido linoléico conjugado (CLA) inclui-se no grupo dos ácidos graxos insaturados. O termo CLA denomina um grupo de isômeros de posição e geométrico do ácido linoléico que apresentam duplas ligações conjugadas (Chouinard, Bauman e Baumgard, 1999).

Pesquisas envolvendo os ácidos graxos insaturados vêm sendo desenvolvidas desde o início da década de trinta (Dann e Moore, 1933). Contudo, foi a sucessão de estudos realizados no final da década de 70 que resultou no descobrimento do CLA anos mais tarde. Em 1977, Parodi e colaboradores concluiu que o ácido graxo presente na gordura do leite, o ácido octadecadienóico conjugado cis-trans (trans-cis), era essencialmente o ácido linoléico conjugado cis-9, trans-11. Já em 1987, os pesquisadores Ha, Grimm e Pariza descobriram através do isolamento da fração lipídica da carne, quatro isômeros derivados do ácido linoléico, cada um deles contendo um sistema de dupla ligação conjugada.

Embora possam existir diversos isômeros com estas características, dois deles - cis-9, trans-11(c9,t11) e trans-10, cis-12 (t10,c12) - tem despertado interesse em

função dos seus efeitos biológicos identificados. A distinção do tipo de isômero torna-se importante uma vez que os estudos têm demonstrado que a posição da ligação dupla e o tipo de isomeria geométrica determinam o papel do CLA no metabolismo (Pariza, Park e Cook, 2001).

O CLA é naturalmente produzido no rúmen de animais ruminantes por bactérias fermentativas que isomerizam o ácido linoléico (Pariza, 1997). No rúmen, o processo de biohidrogenação do ácido linoléico em ácido esteárico produz como primeiro intermediário o ácido linoléico conjugado. A isomerização do ácido linoléico feita pela enzima ácido linoléico isomerase proveniente da bactéria anaeróbica ruminal *Butyrivibrio fibrisolvens* transforma o ácido linoléico preferencialmente para forma cis-9, trans-11 (Kepler e colaboradores, 1966; Kim e colaboradores., 2000).

O ácido linoléico conjugado também pode ser sintetizado endogenamente através da dessaturação do ácido graxo C18:1 trans-11 (ácido vacênico) por uma enzima presente na glândula mamária e no tecido adiposo chamada esteratoil-CoA dessaturase ou Δ 9-dessaturase (SCD) (Corl e colaboradores, 2001). Já se tem conhecimento que o papel desta via é mais importante do que o desempenhado pelas bactérias ruminais (Griinari e colaboradores, 2000).

Comercialmente os isômeros de CLA podem ser produzidos por tratamentos térmicos a pH elevado ou por hidrogenação parcial do ácido linoléico, originando produtos com diferentes composições dos seus isômeros (Rainer e Heiss, 2004). Esta síntese tem como principal objetivo a obtenção de um produto com composição definida e atividade biológica máxima. Estes produtos que em geral são vendidos como suplemento para perda de peso e gordura corporal contêm 40% de cis-9, trans-11, 40% de trans-10, cis-12 e os 20% restantes são compostos por outros ácidos graxos (Gaulhier e colaboradores, 2002).

Em humanos foram encontradas pequenas concentrações de CLA nos tecidos, contudo a origem deste composto ainda não foi esclarecida. A hipótese mais aceita, é que a presença de CLA no organismo seja decorrente da autooxidação de ácidos graxos insaturados provenientes da dieta (Van Den Berg, Cook e Tribble, 1995). Ackman e colaboradores (1981) sugere que as

concentrações de ácido linoléico conjugado nos humanos podem ser muito variáveis em função dos hábitos dietéticos individuais.

FONTES ALIMENTARES E O CONSUMO DE CLA

Nove isômeros diferentes do CLA foram relatados como de ocorrência natural nos alimentos. Dentre esses, o isômero cis-9, trans-11 (ácido rumênico) que está presente em maiores concentrações (Pariza, Park e Cook, 2001).

A forma de origem do CLA explica o fato de suas maiores fontes serem os alimentos derivados de ruminantes, particularmente os produtos lácteos (Alonso, Cuesta e Gilliland, 2003). A concentração varia de 2,9 a 8,92 mg CLA/g de gordura, sendo que o isômero cis-9, trans-11 contribui com cerca de 73% a 93% do total de isômeros do CLA (Kelly e colaboradores, 2001). A gordura da carne de gado contém cerca de 3,1 a 8,5mg de CLA/g de gordura, conforme pode-se observar na Tabela 1, com os isômeros cis-9, trans-11 contribuindo com cerca de 57% a

85% do CLA total (Pariza, Park e Cook, 2001; Chin e colaboradores, 1992).

Em contraste, as formas comerciais como as cápsulas de CLA representam uma fonte concentrada e tem sido utilizadas para suplementar a dieta e/ou complementar as quantidades presentes nos alimentos, muito embora ainda não existam recomendações nutricionais sobre a ingestão (Funck, Barrera-Arellano e Block, 2006). Estas cápsulas são utilizadas na maioria dos estudos desenvolvidos com CLA e apresentam uma mistura de isômeros, sintetizados a partir do ácido linoléico obtido de óleos vegetais e que contém predominantemente os isômeros 9-cis, 11-trans e 10-trans, 12-cis.

O consumo de CLA é difícil de estimar e depende dos hábitos de cada país, assim como da porcentagem de ácido linoléico aportado pelas carnes de animais ruminantes. Estudos que estimam este consumo têm apresentado valores bastante distante da ingestão de 500 a 1000 mg/dia sugerida pelos pesquisadores para que se observe efeito benéfico (Stanton e colaboradores, 1997).

Tabela 1. Valores médios de CLA e percentagem do isômero cis9, trans11 em alguns alimentos

Alimento	Total de CLA (mg/g de gordura)	Isômero cis-9, trans-11 (%)
Leite	5,5	92
Manteiga	4,7	88
Iogurte	4,8	84
Queijo mussarela	4,9	95
Queijo cottage	4,5	83
Carne bovina	4,3	85
Carne ovina	5,6	92
Carne suína	0,6	82
Carne de frango	0,9	84
Carne de peixe	0,3	-
Óleo de girassol	0,4	38

Fonte: Chin e colaboradores, 1992

CLA NA SAÚDE

Estudos têm demonstrado que o CLA pode apresentar efeitos benéficos na saúde humana. Apesar disso, estes achados ainda são discutidos pela comunidade científica que muitas vezes apontam para resultados contraditórios. Entre os benefícios à saúde atribuídos destacam-se: propriedades anticarcinogênicas (Belury, 2002), atuação na modulação do sistema imune (Pariza, Park e Cook, 2001), atuação nos marcadores da aterosclerose (Wilson e colaboradores, 2000),

propriedades antidiabéticas (Houseknecht e colaboradores, 1998), inibição dos radicais livres (Há, Storkson e Pariza, 1990), alteração na composição corporal e metabolismo do tecido adiposo (Smedman e Vessby, 2001)

A mais antiga e documentada das propriedades fisiológicas do CLA é a que está relacionada com a proteção contra a carcinogênese. A maioria dos estudos sobre esta propriedade diz respeito ao câncer mamário e o de cólon. Inicialmente as pesquisas levavam a crer que ação anticarcinogênica estava associada ao

isômero cis-9, trans-11 e a sua a propriedade antioxidante. Com o avanço dos estudos concluiu-se que tanto o isômero trans-10, cis-12 quanto o cis-9, trans-11, exercem efeito protetor e antiproliferativo sobre certos tipos de cânceres (Ha, Storkson e Pariza, 1990; Ip e colaboradores, 1991).

Estudos têm relatado um efeito positivo do CLA sobre os fatores de risco cardiovascular, demonstrando redução nas concentrações plasmáticas de colesterol total, LDL, triacilglicerol e redução na formação de placa gordurosa na aorta (Wilson e colaboradores, 2000; Lee, Kritchevsky e Pariza, 1994). Contudo, outros trabalhos apresentam resultados contraditórios, o que leva a crer que o efeito benéfico encontrado por alguns estudos esteja relacionado ao tipo de isômero, assim como a forma e o estado das células (Torres-Duarte e Vanderhoek, 2003; Munday, Thompson e James, 1999).

A ação do CLA no diabetes ainda é controversa. Há evidências de que o ácido linoléico conjugado reduz as concentrações de insulina (Houseknech e colaboradores, 1998), por outro lado estudos mostram não ter influência (Hargrave e colaboradores, 2003) ou ainda demonstram piora do quadro com aumento na concentração de glicose e redução da sensibilidade à insulina (Moloney e colaboradores, 2004).

Estas marcantes diferenças entre os estudos têm sido atribuídas ao fato de o efeito no metabolismo glicídico ser isômero dependente, sendo o trans-10, cis-12 responsável pelo aumento da resistência à insulina e o cis-9, trans-11 responsável pela redução da resistência a insulina (Roos e colaboradores, 2005).

Nas pesquisas com humanos parece haver um consenso do efeito deletério do CLA sobre o metabolismo de glicose e insulina. A maior parte dos trabalhos que investigaram essa relação demonstrou que o consumo do CLA aumenta a glicose e a insulina plasmática e reduz a sensibilidade à insulina (Risérus e colaboradores, 2004; Smedman e Vessby, 2001). Ainda assim, da mesma forma como foi sugerido para os animais, um estudo mostrou que o aumento da resistência a insulina e a glicemia, está associada ao isômero trans-10, cis-12 (Risérus e colaboradores, 2002).

Algumas evidências têm apontado que a composição dos ácidos graxos da dieta seja

responsável pela modulação da mineralização óssea. A suplementação com CLA pode aumentar a massa óssea (Banu e colaboradores, 2006).

A informação sobre o possível efeito antioxidante atribuído ao CLA tem sido bastante estudada nos últimos anos. Contudo, as pesquisas apresentam resultados divergentes, o que não permite conclusões claras a respeito desta sua propriedade. Enquanto alguns estudos consideram o CLA como um efetivo agente inibidor estresse oxidativo (Ha, Storkson e Pariza, 1990; Devery, Miller e Stanton, 1997), diversos estudos realizados em humanos têm afirmado que tanto o cis-9, trans-11 como o trans-10, cis-12 induzem o estresse oxidativo (Risérus e colaboradores, 2004; Basu, Smedman e Vessby, 2000). Diante disto, tem sido sugerido que a ação antioxidante é determinada pela forma de administração e concentração de CLA.

Alguns trabalhos mostraram uma relação positiva do CLA no sistema imune. Eles revelaram que o consumo dietético de CLA seria capaz de potencializar as respostas imunológicas, assim como reduzir os efeitos adversos mediados pelo catabolismo (pariza, park e Cook, 2001). Estes efeitos sobre o sistema imune são mais recentes e se referem principalmente no estímulo que o ácido linoléico exerce na síntese de IgA, IgG, IgM e na diminuição significativa das concentrações de IgE, efeito pelo qual se presume que este ácido graxo poderia ter efeitos favoráveis na prevenção e /ou tratamento de certas alergias alimentares (Sugano e colaboradores, 1998).

Embora tenha sido descrito que o ácido linoléico conjugado pode atuar de forma benéfica em diversas áreas da saúde, alguns estudos têm relatado que este mesmo composto também pode ser responsável por provocar efeitos deletérios. Evidências em estudos com ratos e em humanos mostraram que o isômero trans -10, cis-12 pode promover hipertrofia no fígado e resistência a insulina através da redistribuição da deposição de gordura assemelhando-se lipodistrofia (Larsen, Troubro e Astrup, 2003). Outros estudos com suplementação de CLA, também referiram o aparecimento de resistência à insulina em humanos, bem como o aparecimento de lipodistrofia, hiperinsulinemia, esteatose hepática e redução do "colesterol bom" (HDL) (Clément e colaboradores, 2002; Risérus e colaboradores, 2002).

CLA NA COMPOSIÇÃO CORPORAL

Estudos com diversos modelos experimentais vêm sendo desenvolvidos com objetivo de avaliar os possíveis benefícios do CLA na composição corporal. Os resultados destes trabalhos têm reportado a redução da massa gorda e aumento da massa magra (Park e colaboradores, 1997; Delany e colaboradores, 1999).

Um dos primeiros trabalhos realizados neste sentido mostrou que camundongos alimentados com dieta suplementada em CLA exibiram 60% de perda de gordura corporal e 14% de aumento na massa corporal magra em relação aos controles (Park e colaboradores, 1997). O estudo de Delany e colaboradores (1999) confirmou o efeito benéfico do CLA na rápida e marcante atuação sobre a composição corporal, sendo que este efeito ocorre com doses relativamente baixas e sem afetar a ingestão da alimentação.

Muitos estudos com humanos já comprovaram a eficácia do CLA na composição corporal (Risérus, Berguland e Vessby, 2001; Thom, Wadstein e Gudmunds, 2001). Contudo, os ensaios clínicos apresentam-se ainda limitados e discordantes, quando comparados aos trabalhos desenvolvidos com animais.

Dos estudos analisados, viu-se que a dosagem de CLA oferecida nas pesquisas com humanos variou de 0,7g/dia a 6,8g/dia (Mongios e colaboradores, 2001; Blankson e colaboradores, 2000), sendo observados resultados positivos em doses superiores a 1,4g/dia CLA (Mongios e colaboradores, 2001). Na grande maioria dos ensaios foi utilizado uma mistura dos isômeros de CLA contendo principalmente os isômeros cis-9, trans-11 e trans-10, cis-12 (Risérus, Berguland e Vessby, 2001; Thom, Wadstein e Gudmunds, 2001). O período de tratamento dos estudos variou de quatro semanas a vinte e quatro meses (Risérus, Berguland e Vessby, 2001; Gaullier e colaboradores, 2002).

Os efeitos reportados pela maioria das pesquisas que avaliaram a suplementação com CLA na composição corporal de humanos foram redução da gordura corporal (Smedman e Vessby, 2001; Risérus e colaboradores, 2004) e diminuição da circunferência abdominal sagital (Risérus, Berglund e Vessby, 2001; Risérus e colaboradores, 2004).

Trabalhos mais longos também apresentaram resultados positivos neste sentido, mostrando tanto uma redução da gordura corporal como uma prevenção do ganho de peso (Watras e colaboradores, 2007; Gaullier e colaboradores, 2002). Por outro lado, alguns estudos não demonstraram nenhum efeito do consumo do CLA sobre o peso corporal (Risérus, Berguland e Vessby, 2001; Blankson e colaboradores, 2000), ingestão de energia e o gasto energético (Watras e colaboradores, 2007; Malpuech-Brugère e colaboradores, 2004).

Apesar da maior parte dos estudos terem sido conduzidos com populações com obesidade ou sobrepeso, conforme observa-se na síntese de estudos considerados relevantes e apresentados na Tabela 1, o estudo de Thom, Wadstein e Gudmunds (2001), mostrou que o CLA também pode ter efeito se administrado em indivíduos fisicamente ativos, com índice de massa corpórea normal. Estes e outros resultados (Smedman e Vessby, 2001; Risérus, Berguland e Vessby, 2001) permitem concluir que o CLA pode apresentar efeitos mesmo que em populações diferentes. Dosagens diferentes de CLA apresentaram resultados que levam a crer que a ação deste composto sobre a composição corporal é dose dependente (Mougios e colaboradores, 2001; Blankson e colaboradores, 2000).

No trabalho de Malpuech-Brugère e colaboradores (2004) a suplementação com CLA não se mostrou efetiva na alteração da composição corporal. Discute-se a causa para o resultado divergente e uma das possibilidades levantadas é a forma como foi administrado o CLA, sendo oferecido como forma de bebida à base de produtos lácteos e não em cápsulas como na maioria das pesquisas.

Buscando analisar diferenças de resultados nos estudos realizados com humanos e animais, têm-se como principal sugestão a dosagem administrada, que em geral é bem superior nos animais. Divergências de resultados entre os trabalhos com humanos podem ser explicadas principalmente pela diferença na metodologia aplicada. É preciso considerar que os efeitos do CLA podem ser influenciados tanto pela população estudada (idade, gênero, índice de massa corpórea), como pelo delineamento do estudo (dose, composição do CLA, duração do tratamento, concomitância ou não e de dieta

Revista Brasileira de Nutrição Esportiva

ISSN 1981-9927 *versão eletrônica*

Periódico do Instituto Brasileiro de Pesquisa e Ensino em Fisiologia do Exercício

www.ibpex.com.br / www.rbne.com.br

e/ou atividade física, forma de mensuração da composição corporal.

Tabela 2. Síntese de estudos relevantes sobre o efeito do CLA na composição corporal.

AMOSTRA	SUPLEMENTO CLA	DOSE	TEMPO	RESULTADOS	REFERENCIAS
25 homens com obesidade abdominal de 39 – 69 anos	Predominante CLA c9t11 t10c12	Mistura de 4,2 g de CLA	4 semanas	Diminuição significativa do diâmetro sagital abdominal	Risérus, Berglund e Vessby, 2001
81 pessoas de ambos os gêneros com sobrepeso e de meia idade	Isômeros isolados c9t11 e t10c12 através de uma bebida a base de produtos lácteos.	1,5g t10c12 3g t10c12 1,5g c9t11 3g c9t11	18 semanas	Sem diferença significativa na massa corporal gorda, massa corporal magra e ingestão dietética	Malpuech-Brugère e colaboradores, 2004
60 homens síndrome metabólica 35-65 anos	Mistura dos isômeros c9t11 e t10c12 e isômero t10c12 isolado	3,4g de mistura 3,4g do isômero t10c12	12 semanas	Tanto a mistura como em t10c12 não apresentaram alteração na composição corporal ou o peso.	Risérus e colaboradores, 2002
60 pessoas ambos sexos sobrepeso obesidade acima de 18 anos	Cápsulas de CLA preparadas com quantidades iguais dos isômeros c9t11 e t10c12.	1,7g/dia de CLA 3,4g/dia de CLA 5,1g/dia de CLA 6,8 g/dia de CLA	12 semanas	Significativa redução da gordura corporal em 3,4g e 6,8g. Sem efeitos na massa corporal gorda com dose acima de 3,4g. Efeitos adversos	Blankson e colaboradores, 2000
60 camundongos com 4 semanas Dieta rica em gordura. A ingestão de energia não foi reprimida	Mistura de isômeros contendo o c9t11 CLA e o t10c12	0,25% de CLA por peso 0,5% de CLA por peso 0,75% de CLA por peso 1,0% de CLA por peso	39 dias	A gordura corporal reduziu significativamente em 0,5 - 0,75 e 1,0% de CLA Rápida e marcante diminuição no acúmulo de gordura e aumenta o acúmulo de proteínas em doses relativamente baixas, sem efeitos maiores sobre a ingestão de comida.	Delany e colaboradores, 1999
Camundongos com 5 semanas.	Mistura de isômeros contendo o c9t11 CLA e o t10c12	2,46mg/kcal na dieta rica em gordura e 1,2% e 1% do peso na dieta pobre em gordura.	6 semanas	Reduziu significativamente a ingestão de energia, o crescimento, área de gordura armazenada, diminuiu o coeficiente respiratório noturno aumentou o metabolismo e	West e colaboradores, 1998
Camundongos	Mistura de isômeros, com predominância dos isômeros 9c11t e 10t 12c	Dieta controlada 5,5 % de placebo ou 5,0% de placebo e 0,5% de CLA		Suplementadas CLA exibiram 57 e 60% de perda de gordura corporal e 5 e 14% de aumento na massa corporal magra.	Park e colaboradores, 1997
Camundongos AKR/J (com suscetibilidade à obesidade). Dieta rica em lipídios com ou sem CLA a 1%.	Mistura dos isômeros de CLA (predominância dos isômeros 9c11t e 10t 12c.)	1% de CLA	5 semanas.	Redução de 50% no peso do tecido adiposo. Sugerindo aumento da massa magra.	West e colaboradores, 2000
Camundongos com 8 semanas	Mistura dos isômeros de CLA (9c11t e 10t12c).	0,5% de CLA	4 semanas	Redução na massa corporal gorda e da massa magra Significante redução na ingestão de comida.	Park e colaboradores, 1999

CLA NOS ADIPÓCITOS

Supõe-se que o CLA pode atuar reduzindo a proliferação dos pré-adipócitos (Sartory e Smith, 1999). Isso estaria relacionado positivamente a alteração da composição corporal, pois a facilidade em que os mesmos se proliferam é um dos fatores responsáveis por aumentar a deposição de gordura (Belury, 2002).

Ainda com relação aos pré-adipócitos, pesquisas têm mostrado que o CLA pode controlar a expressão de genes envolvidos na sua diferenciação. Os pré-adipócitos, quando maduros, diferenciam-se em adipócitos e passam a ter capacidade de sintetizar e estocar grande quantidade de lipídios (Gregoire, Smas e Sul, 1998). Baseados nisso, estudos propuseram que se há menor diferenciação de pré-adipócitos em adipócitos, menor é número de células potencialmente capazes de formarem e armazenarem lipídios, o que leva a uma redução da massa gorda (Pariza, Park e Cook, 2000). Essa diferenciação é mediada por uma série de fatores de transcrição, que coordenam a expressão de genes envolvidos na síntese e manutenção dos adipócitos, incluindo o transportador de glicose dependente de insulina (GLUT 4) e a esteroil - CoA dessaturase (SCD) (Botelho, 2005).

A capacidade do CLA em inibir a atividade do GLUT 4 influi não apenas na diferenciação dos pré-adipócitos como também na entrada de glicose na célula (Takahashi e colaboradores, 2002). Acredita-se que a inibição na atividade deste transportador de glicose pode estar relacionada à diminuição da deposição de gordura corporal, pois não há entrada do substrato na célula, o que reduz o armazenamento de gordura. Porém, a inibição do GLUT 4, bem como a inibição da atividade do receptor de insulina, pode causar resistência à insulina (Ross e colaboradores, 2005).

A redução no tamanho das células de gordura, mais propriamente que a redução no número, está associada ao decréscimo na deposição de gordura corporal (Wang e Jones, 2004). Estudos in vitro, em cultura de adipócitos, revelaram significativa redução no tamanho das células e diminuição no conteúdo de triacilglicerol na presença de CLA (Evans e colaboradores, 2000). Esses efeitos foram

mais pronunciados na suplementação com isômero trans-10, cis-12 do que com a mistura dos isômeros do CLA. Levando em consideração que o tamanho da célula está diretamente relacionado com o conteúdo de triacilgliceróis do seu interior, procura-se esclarecer o mecanismo pelo qual o CLA promove este efeito redutor no conteúdo de triacilglicerol. Dentre as possibilidades, tem-se a redução na síntese de enzimas envolvidas na lipogênese (Park e colaboradores, 1999). Outra hipótese considerada é o aumento na oxidação dos ácidos graxos (Rahman e colaboradores, 2001).

Pesquisas têm mostrado o efeito do CLA nas enzimas envolvidas no metabolismo lipídico, principalmente sobre a lipase liporotéica (LPL), enzima chave nesse metabolismo. Sugere-se que a redução da atividade da LPL possa alterar a síntese de triacilglicerol de maneira a diminuir os ácidos graxos disponíveis capazes de serem resintetizados a triacilgliceróis e assim reduzir a deposição lipídica (Pariza, Park e Cook, 2001). Estudo desenvolvido com culturas de adipócitos, mostrou que o tratamento com uma mistura de isômeros de CLA reduziu linear da atividade da LPL (Park e colaboradores, 1997). Além da LPL, outras enzimas envolvidas na lipogênese, como a acetil CoA carboxilase (ACC) e a ácido graxo sintase (FAS), foram afetadas pela suplementação com CLA (Tsuboyama-Kasaoka e colaboradores, 2000).

Estudos têm demonstrado que o CLA exerce importante papel no metabolismo lipídico, sobretudo no que diz respeito ao sistema celular de oxidação. As evidências são que a suplementação com o CLA aumente a capacidade de oxidação de ácidos graxos (Risérus e colaboradores, 2002; Martin e colaboradores, 2000). Supõe-se que esse aumento da oxidação seja responsável por diminuir a quantidade de ácidos graxos disponíveis para síntese de triacilgliceróis e conseqüentemente por reduzir a deposição de gordura corporal. Ainda neste sentido, estudos têm demonstrado que o CLA age sobre a atividade de enzimas envolvidas na B-oxidação de ácidos graxos como a acetil CoA oxidase e a carnitinapalmitoiltransferase-1 (CPT) (Martin e colaboradores, 2000; Rahman e colaboradores, 2001). A CPT é a enzima responsável pelo transporte inicial de ácidos graxos para o interior da mitocôndria, organela

responsável pela oxidação dos ácidos graxos. Concordando com o que foi demonstrado pelos outros estudos, Macarulla e colaboradores, (2005) mostrou aumento atividade de enzimas do metabolismo lipídico, o que permite concluir que a oxidação dos ácidos graxos foi induzida pelo CLA.

Estudos têm sugerido que a apoptose (morte celular programada) é um dos mecanismos utilizados pelo CLA para promover diminuição da gordura corporal. Miner e colaboradores (2001) mostraram que camundongos tratados com 2% de CLA tiveram aumento em cerca de quatro vezes na incidência de apoptose na gordura retroperineal. Outras pesquisas com os mesmos achados, relacionaram este efeito ao isômero trans-10, cis-12 (Brown e colaboradores, 2001).

CLA NO METABOLISMO LIPÍDICO

Relatos têm sugerido que um dos mecanismos responsáveis pelos efeitos do CLA sobre composição corporal pode ser a redução da lipogênese. Estudos recentes mostraram que vacas suplementadas com 10 g/dia do isômero trans-10, cis-12 CLA apresentaram redução na lipogênese associada a um aumento dos teores de ácidos graxos não esterificados no plasma (Baumgard e colaboradores, 2002). Outro estudo desenvolvido com cultura de pré-adipócitos humanos indicou o CLA como responsável por diminuir o conteúdo de triacilgliceróis intracelular, por meio do declínio da síntese de ácidos graxos (Evans, Brown e McIntosh, 2002).

Tem-se pesquisado ação do CLA em outra via do metabolismo lipídico. Embora os resultados sejam escassos, eles mostram que a redução da deposição lipídica pode estar associada ao aumento na lipólise (Park e colaboradores, 1997; Park e colaboradores, 1999).

CLA NO BALANÇO ENERGÉTICO

A redução da gordura corporal em algumas espécies tratadas com CLA também tem sido associada ao aumento do gasto energético (termogênese) (West e colaboradores, 2000). Sugere-se que este aumento esteja relacionado à indução na

expressão gênica de proteínas desacopladoras (UCP), especialmente a UCP-2 (Tsuboyama-Kasaoka e colaboradores, 2000; Ryder e colaboradores, 2001). Estas proteínas regulam a adiposidade e possuem expressão em diversos tecidos. Embora tenha sido observado tal efeito em experimentos com animais (Tsuboyama-Kasaoka e colaboradores, 2000; Ryder e colaboradores, 2001), em estudos com humanos verificou-se que este efeito foi pouco expressivo (Rothwell, 2001).

O estudo de West e colaboradores (1998), demonstrou que camundongos suplementados com CLA durante seis semanas tiveram significativa redução do peso de gordura corporal, redução na ingestão de energia, aumento no metabolismo e redução no coeficiente respiratório noturno. Estes achados levaram os autores a acreditar que a redução na ingestão de energia fosse um dos mecanismos responsáveis pela diminuição da gordura corporal promovida pelo CLA. Em estudo subsequente, o mesmo grupo de pesquisadores demonstrou que, embora o CLA tenha promovido uma rápida e marcante diminuição no acúmulo de gordura, o mesmo não apresentou maiores efeitos sobre a composição corporal (Delany e colaboradores, 1999). Confirmando os resultados deste estudo, outros trabalhos mostraram que o CLA não apresenta efeito sobre a ingestão de energia ou comida, mesmo quando há redução na massa corporal gorda (Zabell e colaboradores, 2000).

Supõe-se que a leptina possui um papel mediador dos efeitos do CLA na composição corporal. Este hormônio é sintetizado e secretado no plasma pelos adipócitos. A secreção de leptina é proporcional ao tamanho do adipócito, o que revela que quanto maior o tamanho desta célula maior será a secreção deste hormônio responsável pelo controle de ingestão alimentar (Botelho, 2005). Estudos com ratos mostraram redução nas concentrações sanguíneas de leptina após suplementação com CLA (Rahman e colaboradores, 2001). Contudo, os estudos com humanos mostraram que, embora a suplementação com CLA tenha reduzido as concentrações circulantes de leptina, isto não promoveu nenhuma alteração na massa de gordura (Medina, 2000).

EFEITO ISÔMERO DEPENDENTE

Ao analisar os possíveis mecanismos de ação do CLA na composição corporal é preciso considerar que o fato de que os diferentes isômeros de CLA não induzem os mesmos efeitos no metabolismo, pois afetam diferentes mecanismos bioquímicos. Estudos com animais associaram os efeitos promovidos pelo CLA no metabolismo lipídico e composição corporal ao isômero trans-10, cis-12 (PARK e colaboradores., 1999). Contudo, a maioria dos estudos com humanos foram conduzidos com uma mistura dos isômeros de CLA e este composto pareceu ser mais efetivo do que a suplementação com isômero isolado (Blanton e colaboradores, 2000; Tricon e colaboradores, 2004).

CLA E RECEPTORES ATIVADOS POR PROLIFERADORES DE PEROXISSOMO

Adicionalmente, evidências têm sugerido que os efeitos do CLA sobre o metabolismo de lipídio e de glicose e sobre a composição corporal sejam resultantes da modulação da expressão gênica exercida por esse ácido graxo conjugado. Esta modulação é mediada por um receptor de ativação e proliferação peroxissomal – PPAR. Este receptor nuclear já possui 3 isoformas identificadas, PPAR α , PPAR β e PPAR γ 1 e γ 2. A hipótese apresentada pelos estudos é que os mecanismos moleculares responsáveis pelos efeitos do CLA estão relacionados com a ativação ou inibição destas diferentes isoformas de PPAR e, conseqüentemente, com a modulação da expressão dos genes controlados pelas mesmas.

Estudos com cultura de adipócito de roedores atribuiu a ativação de PPAR γ 2 pelo CLA, particularmente pelo isômero trans-10, cis-12, como mecanismo responsável pela redução da composição corporal (Choi e colaboradores, 2000; Evans e colaboradores, 2001). Outro grupo de pesquisa mostrou que este efeito seria apenas em curto prazo (48 horas), visto os mesmos observaram inibição de PPAR γ 2 quando o tempo de contato com o CLA foi maior (6 dias) (Evans e colaboradores, 2001). As pesquisas têm apresentado dados de que a inibição de PPAR γ , particularmente pelo trans-10, cis-12 CLA, levaria à redução da gordura corporal pela modulação da expressão gênica no sentido de inibir a diferenciação celular e alterar a atividade de proteínas envolvidas na

lipogênese e na lipólise (Kang e colaboradores, 2003; Evans e colaboradores, 2001). Os trabalhos têm mostrado que o CLA age na indução e inibição da expressão das isoformas de PPAR, assim como aumento ou redução da atividade de ligação do PPAR ao DNA (Granlund, Juvet e Pedersen, 2003; Brown e colaboradores, 2003).

CONCLUSÃO

Este trabalho reúne informações científicas que catalogam as propriedades fisiológicas do ácido linoléico conjugado (CLA), as quais servem como subsídios para alegar seu potencial como ingrediente funcional a ser utilizado na prevenção e no controle de inúmeras desordens metabólicas crônicas.

O ácido linoléico conjugado (CLA), que é produzido no rúmen dos animais e encontrado naturalmente nas fontes de gorduras destes, tem sido produzido sinteticamente pela indústria de suplementos alimentares e vem sendo vendido livremente com alegação de melhorar a composição corporal.

Propriedades benéficas deste composto na saúde foram relatadas mostrando que o CLA tem efeito potencializador da mineralização óssea, modulação do sistema imune, redução do risco cardiovascular e de alguns tipos de câncer. Com relação ao estresse oxidativo, metabolismo de lipídios e glicídico, os resultados dos estudos ainda não são conclusivos.

Os efeitos positivos na composição corporal, como diminuição da gordura corporal e redução da circunferência abdominal sagital, foram demonstrados em estudos com humanos. Contudo, a divergência entre os trabalhos não permite que se tenha uma posição concreta com relação à eficiência deste composto na composição corporal.

Buscando obter uma definição conclusiva a respeito do CLA e a composição corporal, sugere-se que os estudos utilizem uma padronização metodológica, pois viu-se que muitos fatores podem influenciar sobre os resultados. Além disso, destaca-se a importância do desenvolvimento de pesquisas relacionadas aos mecanismos de ação do CLA. O esclarecimento destes é de fundamental para compreensão dos efeitos

que o CLA promove no metabolismo energético em humanos.

Não existe recomendação do ácido linoléico e atenta-se para possíveis efeitos deletérios causados pela administração de CLA. Acredita-se que as fontes naturais de CLA, quando consumidos em quantidades adequadas e de forma freqüente, poderiam atuar como coadjuvantes na prevenção e no controle de inúmeras doenças crônicas. Contudo, ainda são necessários estudos para avaliar os resultados e os efeitos adversos para que se possa determinar a real eficácia e segurança, antes de sua recomendação.

REFERÊNCIAS

- 1- Ackman, R.G.; e colaboradores. Origin of cis-9, trans-11 and trans-9, trans 11-octadecadienoic acid in the depot fat of primates fed a diet rich in lard and corn oil and implications for the human diet. *Can Inst Food Sci Technol J.* Vol. 14. 1981. p. 103-107.
- 2- Alonso, L.; Cuesta, E.P.; Gilliland, S.E. Production of free conjugated linoleic acid by *Lactobacillus acidophilus* and *Lactobacillus casei* of human intestinal origin. *Journal of Dairy Science*, Champaign. Vol. 86. Num. 6. June, 2003. p. 1941-1946.
- 3- Banu, J.; e colaboradores. Effects of conjugated linoleic acid and exercise on bone mass in young male Balb/C mice. *Lipids in Health and Disease*. Vol. 5. 2006. p. 7.
- 4- Baumgard, L.H.; e colaboradores. Trans-10, cis-12 conjugated linoleic acid decreases lipogenic rates and expression of genes involved in milk lipid synthesis in dairy cows. *J Dairy Sci*, Champaign. Vol. 85. 2002. Num. 9. p. 2155-2163.
- 5- Basu, S.; Smedman, A.; Vessby, B. Conjugated linoleic acid induces lipid peroxidation in humans. *FEBS Lett.* Vol. 468. Num. 1. 2000. p. 33-36.
- 6- Belury, M. Inhibition of carcinogenesis by conjugated linoleic acid: potential mechanisms of action. *J. Nutr.* Vol. 132. 2002. p. 2995-2998.
- 7- Belury, M.A. Dietary conjugated linoleic acid in health: physiological effects and mechanisms of action. *An Rev Nutr*, Palo Alto. Vol. 22. 2002. p. 505-531.
- 8- Blankson, H.; e colaboradores. Conjugated linoleic acid reduces body fat mass in overweight obese humans. *J Nutr.* Vol. 130. Num. 12. 2000. p. 2943-2948.
- 9- Botelho, A.P. O efeito da suplementação com ácido linoléico conjugado sobre o perfil lipídico e a composição corporal em ratos wistar saudáveis em crescimento [dissertação], Campinas (SP), Universidade Estadual de Campinas, 2005.
- 10- Botelho, A.P.; e colaboradores. A suplementação com ácido linoléico conjugado reduziu a gordura corporal em ratos Wistar. *Rev. Nutr*, Campinas. Vol. 18. Num. 4. jul./ago. 2008. p. 561-565.
- 11- Brown, J.M. Trans-10, cis-12, but not cis-9, trans-11, conjugated linoleic acid attenuates lipogenesis in primary cultures of stromal vascular cells from human adipose tissue. *J. Nutr.* Vol. 131. 2001. p. 2316-2321.
- 12- Brown, J.M. e colaboradores. Isomer-specific regulation of metabolism and PPAR α signaling by CLA in human preadipocytes. *J Lipid Res.* Vol. 44. 2003. p. 1287-1300.
- 13- Chouinard, P.Y.; Bauman, B.A.; Baumgard, M.A. An update on conjugated linoleic acid. In: *Cornell Nutrition Conference Feed Manufactory*, 1999, Ithaca. *Proceedings*. Ithaca: Cornell University, 1999, p. 93-101.
- 14- Choi, Y.J.; e colaboradores. The trans-10, cis-12 isomer of conjugated linoleic acid downregulated stearoyl-CoA desaturase gene expression in 3T3-L1 adipocytes. *J Nutrition*. Vol. 130. 2000. p. 1920-1924.
- 15- Chin, S.F.; e colaboradores. Dietary sources of conjugated dienoic isomers of linoleic acid, a newly recognized class of anticarcinogens. *J Food Comp Analysis*. Blacksburg. Vol. 5. Num. 3. Sept, 1992. p. 185-197.
- 16- Clément, L.; e colaboradores. Dietary trans-10,cis-12 conjugated linoleic acid

induces hyperinsulinemia and fatty liver in the mouse. *J. Lipid Res.* Vol. 43. 2002. p. 1400–1409.

17- Corl, B.A.; e colaboradores. The role of delta-9-desaturase in the production of cis-9, trans-11. *The Journal of Nutritional Biochemistry*, Stoneham. Vol. 12. 2001. p. 622-630.

18- Dann, W.J.; Moore, T. The absorption spectra of the mixed fatty acids from cod liver oil. *Biochemical Journal*. Vol. 27. 1933. p. 1166-1169.

19- Delany, J.P.; e colaboradores. Conjugated linoleic acid rapidly reduces body fat content in mice without affecting energy intake. *Am J Physiol Regulatory Integrative Comp Physiol*, Vol. 276. 1999. p. 1172-1179.

20- Devery, R.; Miller, A.; Stanton, C. Conjugated linoleic acid and oxidative behaviour in cancer cells. *Biochem Soc Trans.* Vol. 29. 2001. p. 341-344.

21- Evans, M.; e colaboradores. Conjugated linoleic acid suppresses triglyceride accumulation and induces apoptosis in 3T3-L1 preadipocytes. *Lipids*. Vol. 35. 2000. p. 899–910.

22- Evans, M.E.; Brown J.M.; McIntosh, M.K. Isomer-specific effects of conjugated linoleic acid (CLA) on adiposity and lipid metabolism. *J Nutr Biochem*, Stoneham. Vol. 13. Num. 9. Sept, 2002. p.508-516.

23- Evans, M.; e colaboradores. Trans-10, cis-12 conjugated linoleic acid reduces triglyceride content while differentially affecting peroxisome proliferator activated receptor α 2 and α P2 expression in 3T3-L1 preadipocytes. *Lipids*. Vol. 36. Num. 11. 2001. p. 1223-1232.

24- Funck, L.G.; Barrera-Arellano, D.; Block, J.M. Ácido linoléico conjugado (cla) e sua relação com a doença cardiovascular e os fatores de risco associados. *ALAN*. Vol. 56. Num. 2. June, 2006.

25- Gaullier, J.M.; e colaboradores. Clinical trial results support a preference for using CLA preparations enriched with two isomers rather

than four isomers in human studies. *Lipids*. Vol. 37. 2002. p. 1019–1025.

26- Granlund, L.; Juvet, Lk.; Pedersen, J.I. Trans10, cis12-conjugated linoleic acid prevents triacylglycerol accumulation in adipocytes by acting as a PPAR γ modulator. *J Lipid Res.* Vol. 44. 2003. p. 1441-1452.

27- Gregoire, F.M.; Smas, C.M.; Sul, H.S. Understanding adipocyte differentiation. *Phys Rev*, Baltimore. Vol. 78. Num. 3. July, 1998. p. 783-809.

28- Griinari, J.M.; e colaboradores. Conjugated linoleic acid is synthesized endogenously in lactating dairy cows by Δ 9 desaturase. *The Journal of Nutrition*, Philadelphia. Vol. 130. Num. 9. Sept., 2000. p. 2285-2291.

29- Ha, Y.L.; Storkson, J.; Pariza, M.W. Inhibition of benzo(a)pyrene-induced mouse forestomach neoplasia by conjugated dienoic derivatives of linoleic acid. *Cancer Res.* Vol. 50. 1990. p. 1097-1101.

30- Ha, Y.L.; Grimm, N.K.; Pariza, M.W. Anticarcinogens from fried ground beef: heat-altered derivatives of linoleic acid. *Carcin*, Oxford. Vol. 8. Num. 9. Sept, 1987. p. 1881-1887.

31- Hargrave, K.M.; e colaboradores. Conjugated linoleic acid does not improve insulin tolerance in mice. *Obes Res.* Vol. 11. Num. 9. 2003. p. 1104-1115.

32- Houseknecht, K.L.; e colaboradores. Dietary conjugated linoleic acid normalizes impaired glucose tolerance in the Zucker diabetic fatty fa/fa rat. *Biochem Biophys Res Commun*. Vol. 244. 1998. p. 678–682.

33- Ip, C.; e colaboradores. Mammary cancer prevention by conjugated dienoic derivative of linoleic acid. *Cancer Res.* Vol. 51. Num. 22. 1991. p. 6118-6124.

34- Kang, K.; e colaboradores. Trans-10, cis-12 inhibits differentiation of 3T3-L1 adipocytes and decreases PPAR γ expression. *Biochem Biophys Res Co.* Vol. 303. Num. 3. 2003. p. 795-799.

Revista Brasileira de Nutrição Esportiva

ISSN 1981-9927 *versão eletrônica*

Periódico do Instituto Brasileiro de Pesquisa e Ensino em Fisiologia do Exercício

www.ibpex.com.br / www.rbne.com.br

- 35- Kelly, G.S. Conjugated linoleic acid (CLA): a review. *Alt Med Rev.* Vol. 6. Num. 4. 2001. p. 367-382.
- 36- Kepler, C.R.; e colaboradores. Intermediates and products of the biohydrogenation of linoleic acid by *Butyrivibrio fibrisolvens*. *J Biol Chem.* Vol. 241. 1966. p. 1350-1354.
- 37- Kim, Y.J.; e colaboradores. Effect of linoleic acid concentration on conjugated linoleic acid production by *Butyrivibrio fibrisolvens* A38. *Appl Environ Microbiol.* Vol. 12. 2000. p. 5226-5230.
- 38- Larsen, M.T.; Toubro, S.; Astrup, A. Efficacy and safety of dietary supplements containing CLA for the treatment of obesity: evidence from animal and human studies. *J. Lipid Res.* Vol. 44. 2003. p. 2234-2241.
- 39- Lee, K.N.; Kritchevsky, D.; Pariza, M.W. Conjugated linoleic acid and atherosclerosis in rabbits. *Atherosclerosis*, v.108, p.19-25, 1994.
LIN, H. e colaboradores. Survey of the conjugated linoleic acid contents of dairy products. *J. Dairy Sci.* Vol. 78. 1995. p. 2358-2365.
- 40- Macarulla, M.T.; e colaboradores. Effects of conjugated linoleic acid on liver composition and fatty acid oxidation are isomer-dependent in hamster. *Nutrition.* Vol. 21. Num. 4. 2005. p. 521-519.
- 41- Malpuech-Brugère, C.; e colaboradores. Effects of two conjugated linoleic acid isomers on body fat mass in overweight hum. *Obes Res.* Vol. 12. Num. 4. April, 2004. p. 591-598.
- 42- Martin, J.C.; e colaboradores. Effects of conjugated linoleic acid isomers on lipid-metabolizing enzymes in male rats. *Lipids.* Vol. 35. Num. 1. 2000. p. 91-98.
- 43- Medina, E.A.; e colaboradores. Conjugated linoleic acid supplementation in humans: effects on circulating leptin concentrations and appetite. *Lipid, Champaign.* Vol. 35. Num. 7. July, 2000. p. 783-788.
- 44- Miner, J.L.; e colaboradores. Conjugated Linoleic Acid (CLA), Body Fat, and Apoptosis. *Obes Res.* Vol. 9. Num. 2. 2001. p. 129-134.
- 45- Mougios, V.; e colaboradores. Effect of supplementation with conjugated linoleic acid on human serum lipids and body fat. *J Nutr Biochem.* Vol. 12. 2001. p. 585-594.
- 46- Moloney, F.; e colaboradores. Conjugated linoleic acid supplementation, insulin sensitivity, and lipoprotein metabolism in patients with type 2 diabetes mellitus. Vol. 80. Num. 4. 2004. p. 887-895.
- 47- Monteiro, C.A.; Conde, W.L. Tendência secular da obesidade segundo estratos sociais: Nordeste e Sudeste do Brasil 1975-1989-1997. *Arq Bras Endocrinol Metab.* Vol. 43. 1999. p. 186-194.
- 48- Mourão, D.M.; e colaboradores. Ácido linoléico conjugado e perda de peso. *Rev. Nutr., Campinas.* Vol. 18. Num. 3. maio/jun., 2005. p. 391-399.
- 49- Munday, J.S.; Thompson, K.G.; James, K.A. Dietary conjugated linoleic acids promote fatty streak formation in the C57BL/6 mouse atherosclerosis model. *Br J Nutr.* Vol. 81. 1999. p. 251-255.
- 50- Pariza, M.W.; Park, Y.; Cook, M.E. The biologically active isomers of conjugated linoleic acid. *Prog Lipid Res.* Vol. 40. 2001. p. 283-298.
- 51- Pariza, M.W.; Park, Y.; Cook, M.E. The biologically active isomers of conjugated linoleic acid. *Progress in Lipid Research*, Oxford. Vol. 40. Num. 4. July, 2001. p. 283-298.
- 52- Pariza, M.W.; Park, Y.; Cook, M.E. Mechanisms of action of conjugated linoleic acid: evidence and speculation. *Proc Soc Exper Biol Med*, New York. Vol. 223. Num. 1. Jan. 2000. p.8-13.
- 53- Pariza, M.W. Conjugated linoleic acid, a newly recognized nutrient. *Chem Ind.* Vol. 16. Num. 12. 1997. p. 464-469.
- 54- Park, Y.; e colaboradores. Changes in body composition in mice during feeding and withdrawal of conjugated linoleic acid. *Lipid.* Vol. 34. 1999. p. 243-248.

- 55- Park, Y.; e colaboradores. Evidence that the trans-10, cis-12 isomer of conjugated linoleic acid induces body composition changes in mice. *Lipids*, Champaign. Vol. 34. Num. 3. May, 1999. p.235-241.
- 56- Park, Y.; e colaboradores. Effect of conjugated linoleic acid on body composition in mice. *Lipid*, Champaign. Vol. 32. Num. 8. Aug, 1997. p. 853- 858.
- 57- Parodi, P.W. Conjugated octacecadienoic acids of milk fat. *Journal of Dairy Science*. Vol. 60. 1977. p. 1550-1553.
- 58- Rahman, S.M.; e colaboradores. Effects of conjugated linoleic acid on serum leptin concentration, body-fat accumulation, and β -oxidation of fatty acid in OLETF rats. *Nutr. New York*. Vol. 17. Num. 5. May, 2001. p.385-390.
- 59- Rainer, L.; Heiss, C.J. Conjugated linoleic acid: health implications and effects on body composition. *J Am Diet Assoc*. Vol. 104. 2004. p. 963-968.
- 60- Risérus, U.; e colaboradores. Effects of cis-9, trans-11 conjugated linoleic acid supplementation on insulin sensitivity, lipid peroxidation, and proinflammatory markers in obese men. *Am J Clin Nutr*. Vol. 80. Num. 2. 2004. p. 279-283.
- 61- Risérus, U.; e colaboradores. Treatment with dietary trans10,cis12 conjugated linoleic acid causes isomer-specific insulin resistance in obese men with the metabolic syndrome. *Diabetes Care*, Vol. 25. 2002. p. 1516-1521.
- 62- Risérus, U.; e colaboradores. Supplementation with conjugated linoleic acid causes isomer-dependent oxidative stress and elevated C-reactive protein. *Circulation*. Vol. 106. Num. 15. 2002. p. 1925-1929.
- 63- Risérus, U.; e colaboradores. Conjugated linoleic acid causes isomer- specific insulin resistance in obese men with the metabolic syndrome. *Diabetes Care*. Vol. 25. 2002. p. 1516-1521.
- 64- Risérus, U.; Berglund, L.; Vessby, B. Conjugated linoleic acid (CLA) reduced abdominal adipose tissue in obese middle-aged men with signs of the metabolic syndrome: a randomised controlled trial. *Int J Obes*. Vol. 25. 2001. p. 1129-1135.
- 65- Roos, B.; e colaboradores. Divergent mechanisms of cis9, trans11-and trans10, cis12- conjugated linoleic acid affecting insulin resistance and inflammation in apolipoprotein E knockout mice: a proteomics approach. *Faseb J*. Vol. 29. Num. 29. 2005. p. 1746-1748.
- 66- Rothwell, N. Thermogenesis: where are we and where are we going? Report of a workshop held in London 21st April 2001, convened by Professor Mike Stock. *Int J Obes*. Vol. 25. Num. 9. 2001. p. 1272-1274.
- 67- Ryder, J.W.; e colaboradores. Isomer-specific antidiabetic properties of conjugated linoleic acid improved glucose tolerance, skeletal muscle insulin action, and UCP-2 gene expression. *Diab. New York*. Vol. 50. Num. 5. p. 1149-1157.
- 68- Santos-Zago, L.F.; Botelho, A.P.; Oliveira, A.C. Os efeitos do ácido linoléico conjugado no metabolismo animal: avanço das pesquisas e perspectivas para o futuro. *Rev. Nutr, Campinas*. Vol. 21. Num. 2. mar./abr., 2008. p.195-221.
- 69- Smedman, A.; Vessby, B. Conjugated linoleic acid supplementation in humans-metabolic effects. *Lipids*. Vol. 36. Num. 8. 2001. p. 773-781.
- 70- Stanton, C.; e colaboradores. Conjugated linoleic acid (CLA) a health-promoting component of dairy fats. *Farm & Food*, Dublin, Vol. 7. Num. 2. Feb., 1997. p. 19-20.
- 71- Sugano, M.; e colaboradores. Conjugated linoleic acid modulates tissue levels of chemical mediator and immune globulins in rats. *Lipids*. Vol. 33. 1998. p. 521-527.
- 72- Takahashi, Y.; e colaboradores. Dietary conjugated linoleic acid reduces body fat mass and affects gene expression of proteins regulating energy metabolism in mice. *Comp Biochem Phys., Vancouver*. Vol. 133. Num. 3. Nov, 2002. p. 395-404.
- 73- Thom. E.; Wadstein, J.; Gudmundsen, O. Conjugated Linoleic Acid Reduces Body Fat in

Revista Brasileira de Nutrição Esportiva

ISSN 1981-9927 *versão eletrônica*

Periódico do Instituto Brasileiro de Pesquisa e Ensino em Fisiologia do Exercício

www.ibpex.com.br / www.rbne.com.br

Healthy Exercising Humans. J Int Med Res. Vol. 29. 2001. p. 392-396.

74- Torres-Duarte, A.P.; Vanderhoek, J.Y. Conjugated linoleic acid exhibits stimulatory and inhibitory effects on prostanoid production in human endothelial cells and platelets. Biochim Biophys Acta. Vol. 1640. 2003. p. 69-76.

75- Tricon, S.; e colaboradores. Opposing effects of cis-9,trans-11 and trans-10,cis-12 conjugated linoleic acid on blood lipids in healthy humans. Am J Clin Nutr. Vol. 80. 2004. p. 614-620.

76- Tsuboyama-Kasaoka, N.; e colaboradores. Conjugated linoleic acid supplementation reduces adipose tissue by apoptosis and develops lipodystrophy in mice. Diabetes. Vol. 49. 2000. p. 1534-1542.

77- Van Den Berg, J.J.; Cook, N.E.; Tribble, D.L. Reinvestigation of the antioxidant properties of conjugated linoleic acid. Lipids. Vol. 30. Num. 7. 1995. p. 599-605.

78- Wang, Y.; Jones, P.J.H. Dietary conjugated linoleic acid and body composition. Am J Clin Nutr. Vol. 79. 2004. p. 1153-1158.

79- Wang, Y.M.; Jones, P.J.H. Conjugated linoleic acid and obesity control: efficacy and mechanisms. Int J Obe, London. Vol. 28. Num. 8. 2004. p. 941-955.

80- Watras, A.C.; e colaboradores. The role of conjugated linoleic acid in reducing body fat and preventing holiday weight gain. Int J Obes. Vol. 31. 2007. p. 481-487.

81- West, D.B.; e colaboradores. Effects of conjugated linoleic acid on body composition fat and energy metabolism in the mouse. Am J Physiol. Vol. 275. 1998. p. 667-672.

82- West, D.B.; e colaboradores. Conjugated linoleic acid persistently increases total energy expenditure in AKR/J mice without increasing uncoupling protein gene expression. J Nutr. Vol. 130. 2000. p. 2471-2477.

83- Wilson, T.A.; e colaboradores. Conjugated linoleic acid reduces early aortic atherosclerosis greater than linoleic acid in

hypercholesterolemic hamsters. Nutr Res. Vol. 20. Num. 12. 2000. p. 1795-1805.

84- Zambell, K.L.; e colaboradores. Conjugated linoleic acid supplementation in humans: effects on body composition and energy expenditure. Lipid, v.35, p.777-782, July, 2000.

Recebido para publicação em 08/06/2009
Aceito em 28/06/2009